

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 202

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Serge LEOVICI

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Juin 1915, à Paris

L'INSULINE HISTONE
DANS LE
TRAITEMENT DU DIABÈTE

Travail du Service du Professeur Agrégé Boulin

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Serge LEOVICI

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Juin 1915, à Paris

L'INSULINE HISTONE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Travail du Service du Professeur Agrégé Boulin

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	MONDOR.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ELINE Pathologie chirurgicale.
RIETY Pathologie médicale.
RNARD Etienne. Pathologie médicale.
SANÇON (Justin). Hydrologie.
NNET Bactériologie.
ULANGER .. Chimie.
ULIN Pathologie médicale.
OUET Pathologie médicale.
LLIARD Histologie.
CHERA Pathologie médicale.
RDIER Anatomie.
STE Pathologie médicale.
UVELAIRE (Roger). Urologie.
LARUE Anatomie pathologique.
LAY Pathologie médicale.
GREZ (H.) .. Physique.
SOILLE Médecine légale.
GONNET Obstétrique.
GNON Physique.
VRE Pathologie chirurgicale.
NCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
cale.
LLIARD Parasitologie.
RCIN Pathologie médicale.
GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
thologique.
YET Physiologie.
GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LENEGRE Pathologie médicale.
M^{lle} J. LEVY... Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
gicale.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE Pathologie chirurgicale.
SQUET Pharmacologie.
AILLEY-BERT. Physiologie.
ENIOT Obstétrique.
TZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		BROcq	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		de GAUDART ..	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

le Docteur Solo LEBOVICI

*L'exemple de sa vie sera toujours pour
moi un lumineux enseignement.*

A MA MERE

A qui je dois tant.

A MES SŒURS

AUX MIENS, A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine

*Qui nous fait le grand honneur de
présider cette thèse.*

A Monsieur le Professeur agrégé BOULIN

*Qui nous a accueilli dans son service
et nous a orienté dans ce modeste
travail.*

A MES CAMARADES

du 23^e Régiment d'Infanterie
et du 22^e Régiment d'Infanterie

A MES CAMARADES DE CAPTIVITÉ

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

Octobre	1933	Professeur SERGENT
Avril	1934	Professeur GOSSET
Novembre	1934	Professeur HARVIER
Mars	1935	Professeur MONDOR

Externat

1936	Professeur GREGOIRE
1936	Docteur René BENARD Médecin des Hôpitaux
1937	Docteur PARAF Médecin des Hôpitaux

Internat

1941	Professeur agrégé BOULIN
------	--------------------------

A MES MAÎTRES

*Qui m'ont fait l'honneur de m'accepter
comme leur futur interne.*

Professeur agrégé RICHET
Professeur LÉVY-VALENSI
Docteur René BENARD
Docteur PARAF
Professeur agrégé CHEVALLIER
Professeur agrégé BOULIN
Professeur DEBRÉ

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT

Docteur POILLEUX

Prosecteur à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur agrégé LENEGRE

Médecin des Hôpitaux

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

Docteur André DUFOUR, ancien Chef de Clinique

Docteur Jean LAPLANE, ancien Chef de Clinique

Professeur agrégé COUVELAIRE

Chirurgien des Hôpitaux

Docteur Pierre SUIRE, ancien Chef de Clinique

Docteur Bernard DREYFUS

ancien Interne des Hôpitaux de Paris

AVANT-PROPOS

Au seuil de notre internat, nous avons encore tout à apprendre de nos maîtres dans les hôpitaux. Pourtant, dans les circonstances actuelles, il nous a paru bon de clore le cycle de nos études universitaires.

ABRÉVIATIONS

Dans le courant de ce travail, les abréviations suivantes sont employées :

Insuline ordinaire : I. O.

Insuline protamine zinc : I. P. Z.

Insuline histone : I. H.

INTRODUCTION

Le pronostic et le traitement du diabète ont été transformés par la découverte de l'insuline, en 1922, par BANTING et BEST. L'administration parentérale de ce produit, jointe à une diététique dont les règles ont été bien précisées, a donné des succès thérapeutiques magnifiques.

Néanmoins, l'injection d'insuline dans le traitement du diabète donne lieu à plusieurs difficultés :

— 1° La plus importante tient lieu à la rapidité et à la brutalité, d'une part, de son action; à sa brièveté, d'autre part. Cette action, en effet, débute 15 à 30 minutes après l'injection et se poursuit pendant 3 à 8 heures. On doit donc injecter l'insuline immédiatement avant les repas et multiplier les injections quotidiennes; habituellement, 3 injections sont pratiquées chaque jour.

La rapidité d'action du produit est, en outre, responsable de fréquents accidents hypoglycémiques qui peuvent alterner avec des vagues successives hyperglycémiques, et malgré ces accidents hypoglycémiques, il n'est pas rare de voir ces malades rester, dans l'ensemble, notablement glycosuriques.

— 2° Chez certains malades, il est possible de voir survenir une vague d'hyperglycémie nocturne, qui échappe à l'action de l'insuline injectée la veille et nécessite une quatrième injection nocturne, difficilement acceptée par le patient.

— 3° Chez certains malades à glycémie instable, en particulier chez l'enfant, ces inconvénients sont constatés fréquemment et il est nécessaire de multiplier encore les injections, tout en diminuant les doses.

Ces faits ont amené de nombreux auteurs à rechercher une insuline qui, plus ou moins insoluble, ne serait livrée que lentement à l'organisme, ce produit ayant le double avantage théorique :

— a) de diminuer le nombre des injections;

— b) de se rapprocher de l'état physiologique où la sécrétion pancréatique, constamment adaptée aux besoins de l'organisme, maintient la glycémie entre des limites rapprochées.

Ces recherches, dont nous ne ferons que rappeler les étapes historiques, ont abouti à la préparation de l'insuline protamine zinc, produit universellement employé.

— 1° On a essayé de combiner ou de mélanger l'insuline à un certain nombre de corps pour la rendre insoluble.

- la gomme arabique
- la lecithine
- la gélatine
- les tannins
- l'adrénaline
- la post-hypophyse.

— 2° On a employé l'insuline en suspension huileuse.

— 3° Les auteurs allemands ont utilisé des insulines en suspension dans des systèmes colloïdaux : telles furent les insulines durante ou dépôt.

— 4° HAGEDORN avec Jensen KRARUP et NORDSTRUP chercha à obtenir une insuline insoluble ou lentement solubilisée par les tissus où elle est déposée. Or, on sait que l'insuline est plus ou moins soluble, suivant l'acidité du milieu dans lequel elle se trouve.

Il fallait préparer une insuline dont le point isoélectrique se rapprochât de la réaction neutre des milieux humoraux, c'est-à-dire 7,4. En s'adressant aux protamines qui, d'après les travaux d'un chimiste viennois, KOSSEL, ont un point isoélectrique très élevé, les auteurs danois obtinrent une insuline qui précipitait et ne diffusait que lentement dans l'organisme.

— 5° L'action de l'insuline protaminée fut nettement améliorée par l'adjonction à cette combinaison de zinc à la suite des travaux de SCOTT, qui appliqua les idées anciennement connues en France sur l'adjonction de sels métalliques à l'insuline.

Ainsi est née une véritable insuline-retard : *l'insuline protamine zinc* dont les résultats thérapeutiques, dès le début encourageants, sont restés brillants, pourvu qu'on en limitât les indications à certains cas bien précis.

Mais les protamines sont des substances extraites du sperme du saumon. A l'étranger, la question du ravitaillement en protamine s'est déjà posée; et, en France, les conditions actuelles font qu'elle peut éga-

lement se poser. C'est dire l'intérêt de l'*insuline histone* (I. H.), préparée à partir des globules rouges de *thymus*, organe facile à se procurer.

Déjà, les auteurs danois et HAGEDORN avaient tenté d'utiliser l'I. H. dans les mêmes conditions que l'insuline protamine, mais, semble-t-il, sans grand succès. L'étude de cette préparation fut reprise en 1936 par Fritz BISCHOFF, du « Laboratoire de Chimie au Santa Barbara College Hospital (Californie) ».

Cet auteur étudie l'association de l'histone avec l'insuline et l'hormone gonodotrope hypophysaire. Les essais cliniques ont surtout été faits en Amérique du Sud; il faut citer les noms de BIASOTTI, DELOFEU, MENDIVE. En Amérique du Nord, GRAY, BISCHOFF et SANSUM appliquèrent à la clinique leurs recherches. Enfin, notre maître, le Professeur agrégé BOULIN, communiqua pour la première fois, en France, le résultat de ses recherches cliniques sur l'insuline histone à la « Société Médicale des Hôpitaux de Paris », le 17 mars 1939.

Dans ce travail, nous envisagerons successivement :

- la constitution de l'insuline histone et sa préparation,
- les faits expérimentaux et cliniques qui permettent de juger de ses résultats,
- ses avantages et ses inconvénients,
- ses indications thérapeutiques, et ses contre-indications,
- ses accidents,
- ses résultats.

II

ETUDE CHIMIQUE DE L'HISTONE

PRÉPARATION DE L'INSULINE HISTONE

Les histones que l'on extrait surtout des globules rouges et leucocytes thymiques appartiennent au groupe des protéines simples. Elles se rapprochent donc des protamines.

Nous rappellerons d'abord leurs principales *propriétés physico-chimiques*; comme les protamines, ce sont des corps basiques. Toutefois, leur basicité est moindre que celle des protamines, ce fait étant en parallélisme avec leur teneur moindre en acides diamminés.

Les histones ne sont pas coagulables à la chaleur. Dans l'eau et les acides dilués, elles sont solubles. Ces particularités les rapprochent des protamines; par contre, et c'est là un caractère particulier qui oppose protamines et histones, les histones sont insolubles dans l'ammoniaque. Enfin, nous rappellerons que les solutions de sels neutres d'histone sont précipitées par le chlorure de sodium, les sulfates am-

moniacaux, le sulfate de magnésie, le carbonate neutre de sodium. Les solutions d'histone donnent les réactions colorées des albumines. En particulier, les réactions du biuret et de MILLON sont positives.

Mais leur propriété capitale et qui est commune aux protamines et aux histones est de précipiter les protéines acides : c'est le cas de l'insuline.

Dans le tableau n° 1, nous rappellerons la composition des histones remarquables par leur teneur en acides aminés. On peut les opposer par là aux protamines à la composition desquelles nous les comparerons.

TABLEAU I

COMPOSITION CHIMIQUE PROTAMINE HISTONE :

	<i>Protamine</i>		<i>Histone</i>
Pourcentage de NO ₃ H . . .	25	30	17
Soufre	<i>absence</i>		<i>présence</i>

Acides aminés :

glycine	0	0,5
alanine	0	3,5
leucine	0	11,8
proline	11	1,5
phénylalanine	0	3,2
ac. glutamique	0	3,6
tyrosine	0	5,2
arginine	8,7	15,5
lysine	0	6,9

PRÉPARATION DE L'HISTONE :

L'histone est extraite des globules rouges et blancs du thymus du veau. Néanmoins, ses méthodes de préparation sont assez diverses. Elles ont été décrites par FÉLIX et HARTENECK, dans le livre de KOSSEL, paru à Vienne en 1929 : « Protéines et histones. »

Ces méthodes ont été modifiées par BISCHOFF en vue de réduire les cendres du produit obtenu, cendres contenant des phosphates ammoniac-magnésiens. L'absence de zinc est un fait sur lequel insiste particulièrement ce dernier auteur, opposant insuline histone et insuline protamine zinc. En effet, si l'histone contenait du zinc, BISCHOFF fait remarquer que les combinaisons réalisées par lui d'histone et hormone gonadotrope seraient impossibles, si l'on se rappelle la fragilité de cette hormone en présence de traces minimales de zinc. La seule présence de zinc dans l'I. H. ne peut donc être que le fait des traces minimales de ce métal que contient l'insuline ordinaire.

Quoi qu'il en soit, les procédés les plus habituellement employés pour la préparation de l'histone consistent à passer par un nucléo-histone, en soumettant le thymus à l'action d'acides. L'histone est alors facilement obtenue. Le produit sera stérilisé par les procédés habituels.

PRÉPARATION DE L'INSULINE HISTONE :

L'insuline habituellement employée dans la préparation de l'I. H. est l'insuline cristallisée selon la méthode de SCOTT. Cette insuline est généralement titrée à 40 unités par centimètre cube.

L'histone est employée habituellement à la concentration de 0 gr. 4 par centimètre cube, c'est-à-dire 10 gammas par unité d'insuline.

On ajoute alors une solution tampon de phosphate disodique dont le résultat est d'amener le P. H. du nouveau milieu autour de 6,7, alcalin par rapport à l'insuline. Il se produit une fine suspension, homogène et dont la solution peut être employée en injections.

La précipitation de l'insuline n'est cependant pas complète. D'après DELOFEU et MENDIVE, il resterait par centimètre cube d'I. H. 6,5 unités d'insuline en solution. Dans l'I. P. Z., il n'en resterait que 1,38 pour le même volume. C'est par ce fait que ces auteurs expliquent l'action pharmacodynamique légèrement différente de l'I. P. Z. et de l'I. H.

Chez les malades suivis chez le Professeur agrégé BOULIN et traités par l'I. H., la solution employée était titrée à 40 unités par centimètre cube et à chaque unité d'insuline correspondait 20 gammas d'histone.

III

L'ÉTUDE DE L'ACTION DE L'I. H. CHEZ L'ANIMAL

SON APPLICATION CLINIQUE CHEZ L'HOMME

Dans ce chapitre, nous relaterons d'abord les résultats des études expérimentales des auteurs étrangers sur l'insuline histone, puis les résultats cliniques observés après l'utilisation de ce produit tant à l'étranger qu'en France.

La première question que l'on doit se poser est de savoir si l'histone, par elle-même, a une action toxique sur l'organisme. Bien qu'il soit habituel de considérer l'histone comme relativement toxique, le fait n'a pas été confirmé par l'expérimentation. GRAY, BISCHOFF et SANSUM relatent, dans une de leurs publications (*Prensa medica argentina* du 5 avril 1939), les résultats de leurs recherches à ce sujet. Chez

l'homme sain, ils ont injecté par voie sous-cutanée des doses progressivement croissantes de chlorhydrate d'histone allant de 0 mmg. 1 à 10 mmg., sans jamais observer de réaction locale ou générale. En outre, 15 rats ont été divisés en 3 lots de 5 :

— 5 rats témoins,

— 5 rats recevant pendant 18 jours 70 mmg. d'histone pro die,

— 5 rats recevant pendant 10 jours 70 mmg. d'acide thymique pro die.

Ils ne constatèrent après ces injections que des indurations locales, sans effet toxique général. Après 18 jours, sacrifiant ces rats, ils insistent sur le fait que leurs surrénales étaient indemnes. Ils concluent que les rats sont capables de supporter pendant 18 jours consécutifs une dose d'histone 1.250 fois plus grande que celle qui leur serait apportée par l'insuline histone.

L'action de l'insuline histone a été étudiée chez l'animal :

— a) chez le chien, par BIASOTTI, DELOFEU, MENDIVE (*Prensa medica argentina*, 1937);

— b) chez le lapin, par BISCHOFF* (1936).

1° BIASOTTI a étudié l'action de l'I. H. chez le chien rendu diabétique par pancréatectomie et l'a comparée à celle de l'insuline cristallisée. Il fait remarquer que l'insuline cristallisée préparée selon la méthode de SCOTT contient une certaine quantité de zinc et apparaît par là comme pouvant exercer déjà une

action retard notable. Ces mêmes auteurs argentins ont, en outre, comparé l'action de l'I. H. et de l'insuline protamine. Nous reproduisons les courbes obtenues par ces auteurs; elles montrent (fig. 1, 2, 3, 4, 5) :

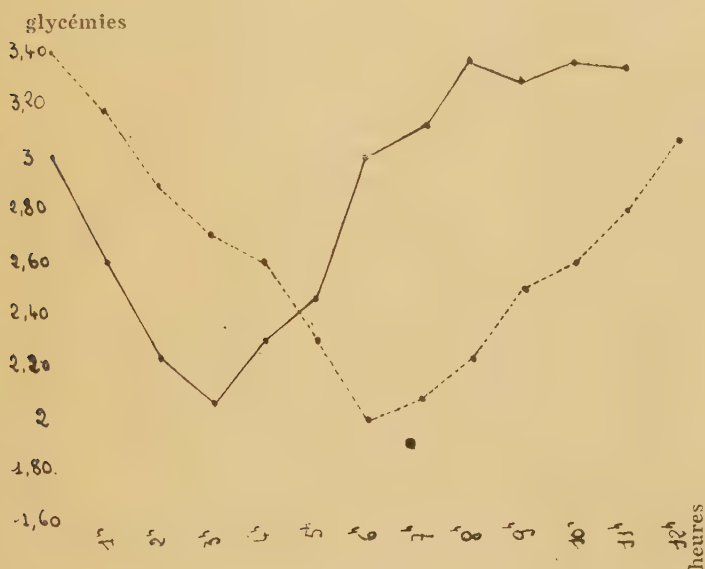


FIG. 1

Chiens pancréatectomisés
1/4 unité par kilogramme

—— I O
..... I H

— une chute de la glycémie un peu plus lente avec l'I. H. qu'avec l'I. cristallisée;

— l'hypoglycémie, une fois réalisée, se prolonge avec l'I. H. Cette action prolongée fait supposer que l'absorption d'I. H. est plus lente, fait qu'explique sa moindre solubilité (fig. 1 et 2);



FIG. 2

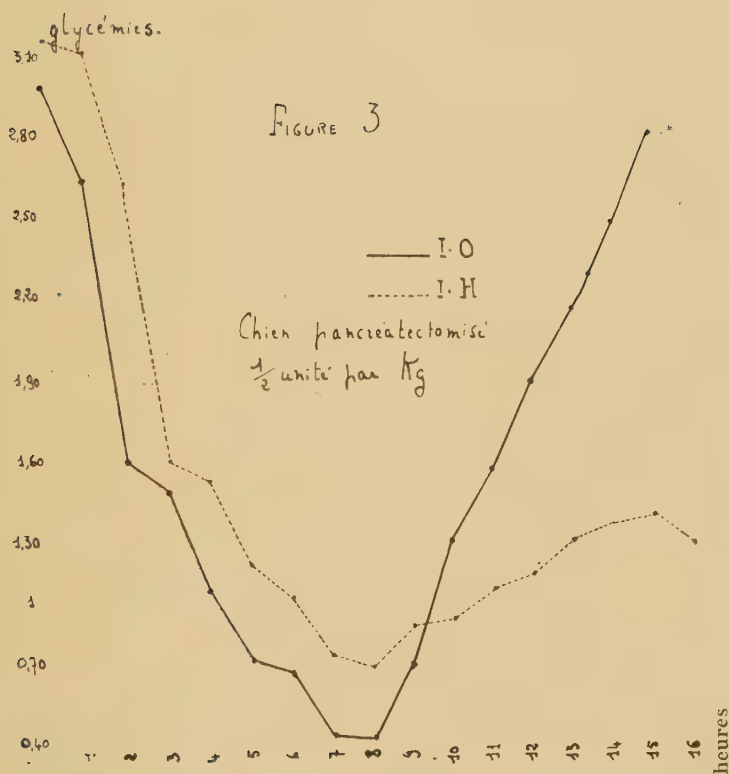
Chiens pancréatectomisés
1/2 unité par kg.

— I cristallisée
..... I H

— l'augmentation des doses d'I. H. ne provoque pas une chute glycémique plus intense, mais accroît la durée de cette hypoglycémie (fig. 3 et 4);

— l'action comparée de l'I. H. et de l'I. protamine chez le chien normal montre des effets sensiblement identiques.

Toutefois, l'action de l'I. H. sur la glycémie est plus rapide, mais moins durable que celle de l'I. P. Z.



2° BISCHOFF étudie l'action de l'I. H. chez le lapin. Dans une première série de recherches, il compare l'action de l'I. O. et de l'I. H. en injections intra-musculaires et intra-veineuses; et conclut que leurs effets sont sensiblement analogues. Dans un deuxième groupe d'expériences, cet auteur étudie l'effet d'injections intra-musculaires d'I. H. à doses massives chez le lapin (doses dont le $\frac{1}{4}$ administré en I. O. eût provoqué des accidents hypoglycémiques). Il observe alors une hypoglycémie prolongée et sans shock insu-

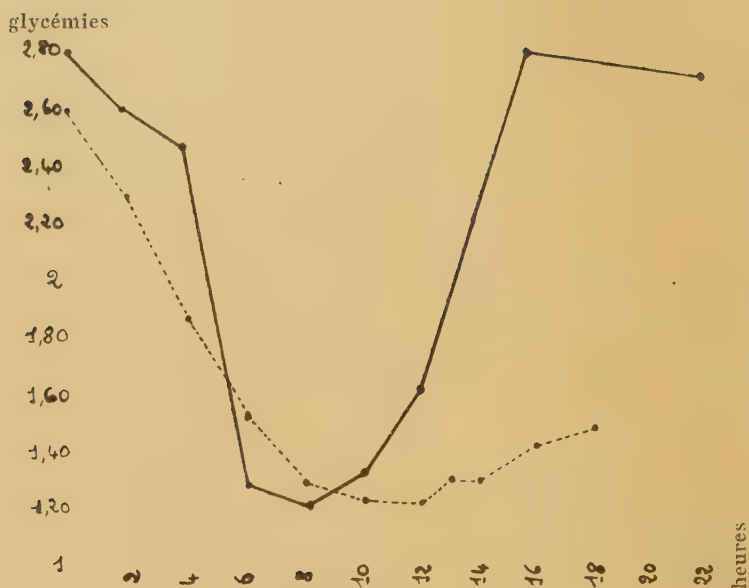


FIG. 4

Chien pancréatectomisé
1 unité par kg.

———— IO
..... IH

linique. Nous indiquons dans le tableau II ci-dessous le résumé de ces expériences :

TABLEAU II

GLYCÉMIES

Lapin	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	8 h.	10 h.	12 h.	16 h.	24 h.
1.....	125		72		72	80		116	130
2.....	110	54	40	62	48		62	80	122
3.....	140	58	48	58	70		76	90	150
4.....	120	62	38	52	78	83			114
5.....	104	50	40	66	74	96			106

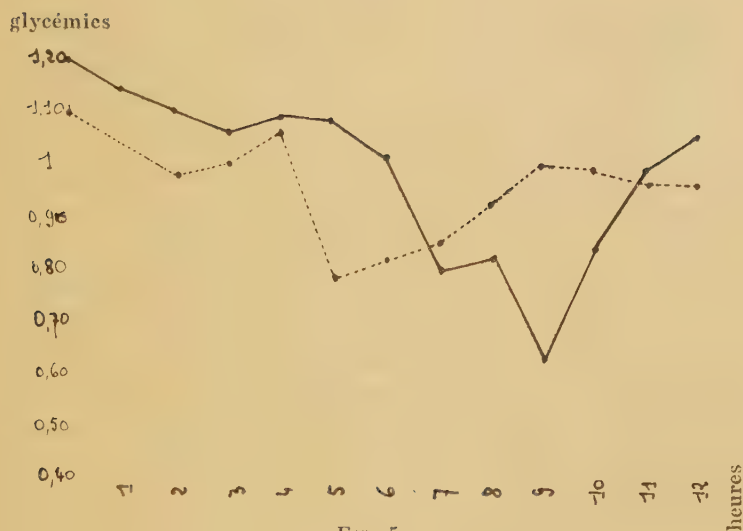


FIG. 5

Chien normal
1/4 unité par kg.

— I P Z
..... I H

Nous rapporterons, maintenant, les résultats de l'insuline histone chez l'homme diabétique et, après avoir rappelé les résultats jusqu'ici publiés, nous analyserons plus longuement plusieurs observations de diabétiques suivis dans le service du Professeur agrégé BOULIN.

Les premiers, BISCHOFF et GRAY rapportent, en 1936, l'étude de onze cas de diabète moyen où ils purent remplacer l'insuline ordinaire par une seule injection quotidienne et matinale de I. H.

Ces mêmes auteurs ont consacré, en août 1937, dans les *Annales Internationales de Médecine*, une plus

longue étude au traitement du diabète par l'I. H. Ils ont poursuivi cette étude chez 30 malades dont l'âge variait entre 5 et 74 ans, et dont la gravité du diabète était très différente. Ils ont administré l'I. H. par voie sous-cutanée sans observer de réaction locale. Il n'y eut qu'un cas d'érythème passager. Ils ont prescrit des doses allant jusqu'à 50 unités, sans qu'il s'ensuivit de malaise. En règle, une seule dose matinale suffisait à équilibrer le diabète. Dans d'autres cas, la dose fut fractionnée en 2 injections, les $\frac{3}{4}$ étant administrés avant le petit déjeuner, le dernier quart avant le dîner. Enfin, dans certains cas, ils associèrent à l'insuline histone une petite dose d'insuline ordinaire.

Ils constatent chez l'homme, comme chez l'animal, l'action hypoglycémiante plus lente, mais prolongée de l'I. H.

Les mêmes auteurs comparèrent l'action de l'insuline ordinaire, de l'I. P. Z., de l'I. H. Pendant ces essais, les malades étaient maintenus au même régime et l'administration de chacun des produits était séparée par des intervalles libres de 24 heures.

Chez un malade de 27 ans, l'I. O. donna l'hypoglycémie maxima 5 heures après l'injection; au contraire, avec la protamine zinc et l'histone, la chute glycémique fut graduelle et n'atteignit son taux extrême que 15 heures après l'injection. En outre, le passage moindre de sucre dans l'urine après injection de ces deux derniers produits montre que leur action se poursuit durant la nuit.

Avant l'emploi : de l'I. H., les 30 malades étudiés avaient besoin de 2 à 3 injections d'insuline par jour;

cette moyenne tombe à 1 ou 2 injections par jour avec l'insuline histone.

Les mêmes auteurs étudient l'insuline histone dans des cas de diabète graves, en particulier chez l'enfant où l'on sait la fréquente nécessité d'injections multiples. De même, ils étudièrent le comportement de diabétiques opérés et traités par une dose unique d'I. H. Dans l'ensemble, les résultats observés furent satisfaisants.

Les accidents hypoglycémiques observés furent minimes. Ils survinrent presque toujours 24 heures après l'injection d'insuline histone, avant ou après le petit déjeuner du lendemain de l'injection. Ils n'observèrent ni sueurs, ni tremblements. On put noter une céphalée légère, quelques vertiges.

C'est à ces conclusions très analogues qu'aboutirent les auteurs argentins.

BIASOTTI, DELOFEU et MENDIVE ont étudié, en 1937, plusieurs cas de diabète grave traité par l'I. H. Ils concluent à l'action hypoglycémiante prolongée de l'I. H., à des possibilités thérapeutiques au cours du diabète grave.

Enfin, notre maître, le Professeur agrégé BOULIN rapporte avec BONNET, le 17 mars 1939, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, les résultats de la première application thérapeutique en France de l'insuline histone. Ces auteurs ont traité 9 diabétiques par l'I. H. : 7 d'entre eux recevaient une seule injection; deux recevaient soit 1, soit 2 injections supplémentaires d'insuline ordinaire. Les doses d'I. H. injectées varièrent entre 62 et 52 unités, 39 en moyenne.

Les résultats d'ensemble ont été les suivants : Pour la glycosurie, 6 malades sur 7 ont été maintenus aglycosuriques. Un seul présenta une glycosurie persistante autour de 20 grammes. La glycémie à jeun chez aucun des malades ne fut ramenée à la normale, mais oscillait entre 1 gr. 40 et 2 gr. 74; en moyenne, 1 gr. 90.

On n'observa aucun accident anaphylactique. Les injections, quoique superficielles, parurent moins douloureuses que celles d'insuline protamine zinc. Chez 3 malades survinrent de très légers accidents hypoglycémiques qui cédèrent rapidement à l'injection de sucre.

Chez 4 malades fut comparée l'action de l'I. O. et de l'I. H. sur la glycémie à jeun et la glycosurie (voir tableau III).

TABLEAU III

	I. O.			I. H.		
	Doses	Glycosurie	Glycémie à jeun	Doses	Glycosurie	Glycémie à jeun
Malade 1..	80	0	1,44	47	0	1,79
Malade 2..	60	0	2,38	52	0	1,87
Malade 3..	30	8	2,42	34	0	2,10
Malade 4..	30	12	2,80	31	29	2,74

La comparaison est favorable à l'I. H. puisqu'avec moins d'insuline et moins d'injections, la glycosurie reste abolie ou abaissée (sauf le cas 4) et la glycémie à jeun se réduit (sauf le cas 1).

Chez 3 malades fut comparée l'action de l'I. H. et celle de l'I. P. Z.

TABLEAU IV

	I. P. Z.			I. H.		
	Doses	Glycosurie	Glycémie à jeun	Doses	Glycosurie	Glycémie à jeun
Malade 1..	32	0	1,39	31	29	2,74
Malade 2..	26	0	1,02	26	0	1,71
Malade 3..	34	0	1,76	34	0	2,10

La comparaison est nettement défavorable à l'I. H. puisque la glycosurie reparait dans le cas et que la glycémie fut constamment plus élevée.

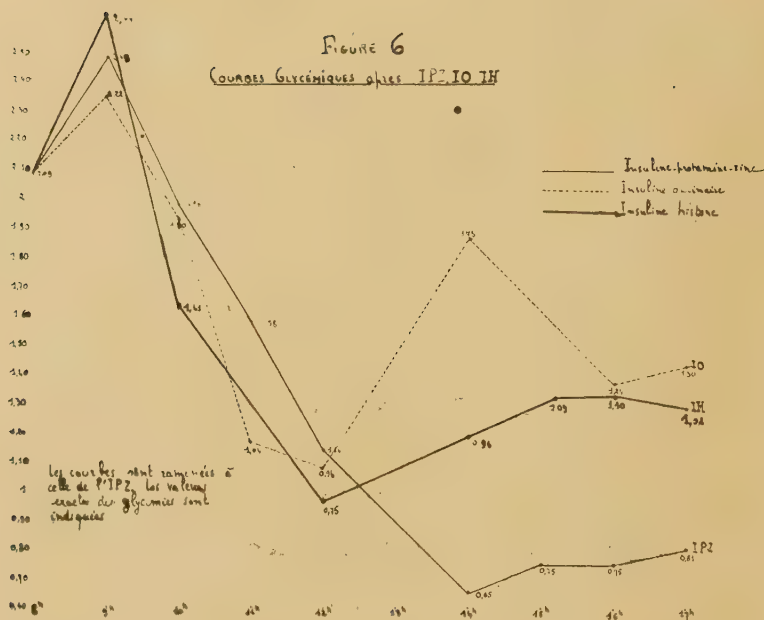
Chez un sujet, les mêmes auteurs étudient l'évolution de la glycémie suivant qu'il reçoit (tableau IV) :

- 74 unités d'insuline ordinaire en 4 injections,
- 50 unités d'I. P. Z. en une seule injection,
- 50 unités d'I. H. en une seule injection.

TABLEAU V

Heures	8 h.	9 h.	10 h.	11 h.	12 h.	14 h.	15 h.	16 h.	17 h.	18 h.
I. O.	1,96	2,22	1,80	1,04	0,94	1,73		1,24	1,30	2,24
I. P. Z....	2,09	2,44	1,98	1,58	1,14	0,65	0,76	0,76	0,81	2,09
I. H.	1,86	2,42	1,41	0,88	0,75	0,96	1,09	1,10	1,02	1,72

Si l'on construit les trois graphiques correspondant et qu'on les fait partir d'un même point, on voit que la courbe correspondant (voir fig. 6) à l'I. H. s'inscrit entre celle de l'I. O., dans l'ensemble plus élevée et celle de l'I. P. Z., dans l'ensemble plus basse. Dans la matinée, la courbe correspondant à l'I. H. s'abaisse plus vite que les deux autres. L'après-midi, elle se relève, s'inscrivant au-dessous de celle de l'I. O., au-



dessus de celle de l'I. P. Z. Le lendemain matin, elle descend un peu plus bas que cette dernière.

Parmi les observations des neuf malades, chez lesquels le Professeur agrégé BOULIN instaura l'I. H., en 1939, et dont nous venons de résumer les résultats, nous rapporterons d'une façon détaillée cinq d'entre elles montrant l'influence de l'I. H. sur l'évolution du diabète, la glycémie et glycosurie quotidiennes.

OBSERVATION I

Mme Marc. Philomène, hospitalisée à Brouardel, N° 3 (service du Professeur LABBÉ), le 11 novembre 1938, âgée de 64 ans.

— Le diabète a été découvert chez cette malade en 1934, à l'occasion d'un examen général qu'avaient entraîné de fréquentes crises d'asthme.

— Le père de cette malade était diabétique.

— En tout cas, il s'agit d'un diabète léger, qui n'a jusqu'à là pas nécessité l'insulinothérapie.

— L'examen est, dans l'ensemble, négatif chez cette malade qui présente l'association diabète et asthme. On ne peut faire la preuve de la tuberculose.

— La malade pèse, à son entrée, 35 kilos. Elle mesure 1 m. 58. La glycémie à jeun est, le 12-11, à 1 gr. 91; le 15-11, à 2 gr. 50. L'urée du sang est à 0 gr. 38.

Le régime institué comprend pour 24 heures :

Viande	100 gr.
Jambon	75 gr.
Pomme de terre	100 gr.
Fruits	100 gr.
Légumes verts et salade.....	600 gr.
Lait	100 gr.
Pain de gluten	60 gr.
Beurre et huile	80 gr.
Fromage	80 gr.
Vin	250 cc.
Café	250 cc.

A partir du 25 novembre, l'insulinothérapie est mise en œuvre, sous la forme d'une injection quotidienne de 10 unités d'I. P. Z. En décembre, cette dose a été portée par paliers progressifs à 20 unités; le 6 janvier, à 26 unités. La glycosurie est alors réduite depuis plusieurs jours. La glycémie à jeun est à 1 gr. 23. Enfin, le poids a augmenté et la malade pèse 37 kilos..

Le 7 janvier, les conditions du traitement restant, par ailleurs, les mêmes, l'I. P. Z. est remplacée par l'I. H., à la même dose de 26 unités. Voici les résultats observés :

TABLEAU VI

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
26 déc.	PZ 20	36,400	1,200	0	0	1,25
27 déc.	PZ 20	36,600	1,200	0	0	
28 déc.	PZ 20	36,600	1,200	0	0	
29 déc.	PZ 20		1,200	0	0	
30 déc.	PZ 20	37	1,200	0	0	1,76
31 déc.	PZ 20		1,300	0	0	
1 ^{er} jan.	PZ 22		1,000	traces	0	
2 jan.	PZ 22		1,500	0	0	
3 jan.	PZ 24	36,600	1,100	+ 3,20	0	
4 jan.	PZ 24	37,100	1,500	0	0	
5 jan.	PZ 24		1,250	0	0	1,23
6 jan.	PZ 26	37	1,500	0	0	
7 jan.	IH 26	37,400	1,500	0	0	0,82
8 jan.	IH 26		1,250	0	0	
9 jan.	IH 26	37,100	1,500	0	0	1,88
10 jan.	IH 26	37,200	1	0	0	,151
11 jan.	IH 26	36,900	1,150	+ (2,53)	0	2,21
Malaise à 13 heures						
12 jan.	IH 26	36,700		0	0	2,40
13 jan.	IH 26		1	0	0	2,06
14 jan.	IH 26	38,100	1,250	0	0	1,44
15 jan.	IH 26		2	0	0	
16 jan.	IH 26	37,900	1,750	0	0	1,13
17 jan.	IH 26	37,700	1,500	0	0	1,11

La malade sort du service le 18 janvier.

OBSERVATION II

Mme Our, Octavie, âgée de 66 ans, entrée le 6-1-39, à Brouardel, N° 16 (service du Professeur LABBÉ).

Chez cette malade, le diabète a été découvert en 1934, à l'occasion d'un phlegmon périanal. La glycosurie atteignait alors 66 gr. par jour. En mai 1937, la glycosurie était à 29 gr. La malade, qui souffrait d'une poussée de pyodermite, reçut quelques injections d'insuline qui ne furent pas poursuivies. Pas d'hérédité diabétique chez cette malade. L'examen ne révèle, en 1939, aucune manifestation pathologique. La malade se plaint seulement de prurit vulvaire.

Cette malade mesure 1 m. 53, pèse 89 kg 500. La glycosurie atteint, le 7 janvier, 30 gr. 90. La glycémie à jeun,

le même jour, atteint 3 gr. 34. L'urée sanguine est à 0 gr. 60. Il existe une légère albuminurie associée oscillant autour de 0 gr. 50, sans signes cliniques ni biologiques de néphrite chronique.

La malade reçoit chaque jour la ration alimentaire suivante :

Beurre et huile	80 gr.
Fromage	80 gr.
Légumes verts et salade	600 gr.
Pomme de terre	100 gr.
Fruits frais	100 gr.
Lait	100 gr.
Bouillon de légume	250 gr.
Vin	250 cc.
Café	250 cc.
Pain de gluten	60 gr.

En outre, elle reçoit chaque jour 60 unités d'insuline ordinaire, réparties en trois injections.

Le 11 janvier, les trois injections d'I. O. sont remplacées par 40 unités d'I. H., injectées à jeun à 7 heures du matin.

TABLEAU VII

Dates	I. H.	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie
11 jan.	40	89,500	500	0	0	
12 jan.	40		500	0	0	2,38
13 jan.	40		500	0	0	1,56
14 jan.	42	89	250	traces	0	1,45
15 jan.	44		500	0	0	
16 jan.	44	89,600	500	0	0	1,87
17 jan.	44	90,100	250	0	0	1,81
17 jan.	44			0	0	
18 jan.	44	90,600	500	0	0	2,16
19 jan.	44	91,600	750	0	0	2
20 jan.	44	91,600	500	0	0	1,39
21 jan.	46	91,500	250	0	0	1,19
22 jan.	46		1,250	0	0	
23 jan.	46	92,200	urines	perdues		1,28
24 jan.	46		750	0	0	
25 jan.	46		1,000	0	0	1,64
26 jan.	46		1,750	0	0	
27 jan.	46		750	0	0	
28 jan.	46		1,250	0	0	

TABLEAU VII (Suite)

Dates	I. H.	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie
29 jan.	48		1,000	0	0	
30 jan.	48		250	0	0	1,06
31 jan.	50		250	0	0	
1 ^{er} fév.	50		250	0	0	1,50
2 fév.	50		250	0	0	
3 fév.	50		250	0	faible	1,82
4 fév.	50		1,000	0	faible	
5 fév.	50			0	0	
6 fév.	50		750	0	0	1,28
7 fév.	52	88,000	500	0	0	
8 fév.	52		500	0	0	1,53
9 fév.	52		500	0	0	
10 fév.	52		750	0	0	2,22
11 fév.	52		750	0	0	
12 fév.	52		500	0	0	

Il est à noter que du 24 janvier au 29 janvier, la malade ayant été soumise à une cure digitaline, n'a reçu comme ration alimentaire, qu'un litre et demi de lait et un litre de bouillon de légumes.

Le 13 février, l'I. H. est remplacée par une dose égale d'I. P. Z. et la malade sort du service.

OBSERVATION III

Mme Bur. Hortense, âgée de 51 ans, entrée à Brouardel (service du Professeur LABBÉ), le 14 novembre 1938.

Le diabète a été décelé chez cette malade en 1932, alors qu'elle se plaignait de polyphagie et de polydypsie. Elle a alors été hospitalisée dans le service du Professeur LABBÉ, où elle a fait trois autres séjours en 1935, 1936 et en juin 1938, car malgré des doses modérées, mais croissantes d'insuline, on constatait chez cette malade un amaigrissement progressif. En juin 1938, elle reçoit chaque jour 40 unités d'insuline. La malade se plaint encore, à son entrée, de crampes des mollets à type de claudication intermittente.

Dans ses antécédents personnels, on relève en 1921, une atteinte de polyviscérite tuberculeuse à type pleuro-périto-néal. La mère de cette malade est diabétique.

TABLEAU VIII (Suite)

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
	—	53,700	1,250			
8 jan.	—	53,700	1,750	0	0	1,70
9 jan.	IH 7 h. 40	53,700	750	0	0	1,89
	IO 12 h. 10			0	0	1,88
10 jan.	—	53,700	1,750	0	0	1,90
11 jan.	IH 7 h. 42	53,600	1,750	traces	0	1,74
12 jan.	—		1,750	0	0	1,80
13 jan.	—		1,500	0	0	
14 jan.	IH 7 h. 44	53,400	1,250	traces	0	1,63
15 jan.	—		1,000	0	0	2,15
16 jan.	—	54,100	1,750	0	0	1,86
17 jan.	IH 7 h. 45	53,800	1,000	0	0	2,08
18 jan.	—	53,900	1,250	0	0	2,20
19 jan.	—	53,900	1,250	0	0	
20 jan.	—	53,000	1,250	0	0	1,79
21 jan.	IH 7 h. 47		4	0	0	2
22 jan.	—		1,250	0	0	
23 jan.	—	53,500		0	0	1,53
24 jan.	—	53,300	1,250	0	0	
25 jan.	—	53,300	1,500	0	0	1,66
26 jan.	—	53,600	1,500	0	0	1,95

La malade sort du service le 28 janvier.

OBSERVATION IV

Mme Dr. Armance, âgée de 65 ans, entrée le 10-12 1938, à Brouardel, N° 20 (service du Professeur LABBÉ).

Cette malade, dont c'est le deuxième séjour à l'hôpital, a vu son diabète découvert en 1932, à l'occasion d'une plaie traînante du pied. En 1936, elle est hospitalisée à Cochin, et reçoit de l'insuline. Mais rentrée chez elle, elle ne suit pas son régime et abandonne l'insuline. Aussi, en 1939, est-elle à nouveau hospitalisée pour asthénie et gros amaigrissement.

Cette malade n'a pas de diabétique dans sa famille.

Chez elle, l'examen ne montre qu'une tension artérielle un peu élevée à 18/9. La pupille gauche irrégulière, se contracte mal à la lumière. Mais il n'y a pas d'autres signes de la série syphilitique et les réactions sérologiques pratiquées dans le sang sont négatives.

Cette malade mesure 1 m. 52, pèse 46 kg. 300. L'urée sanguine est à 0 gr. 31. La glycémie, évaluée à jeun, à 3 gr. 08. Une glycosurie modérée oscille entre 15 et 40 grammes par 24 heures.

Le régime institué comprend :

Lait	100 gr.
Viande	100 gr.
Œufs	2
Légumes verts et salade	400 gr.
Pomme de terre	100 gr.
Fruits frais	100 gr.
Beurre et huile	80 gr.
Fromage	80 gr.
Bouillon de légumes	250 cc.
Vin	250 cc.
Café	250 cc.
Pain de gluten	40 gr.

La malade reçoit, en outre, des injections d'I. O. à des doses progressivement croissantes de 40, 45, 60, 72 unités.

Le 3 janvier, on remplace en partie cette I. O. par une injection matinale d'I. H., en maintenant, provisoirement tout au moins, de petites doses d'I. O.

TABLEAU IX

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
29 déc.	IO 24 7 h.		1,200			
	IO 24 12 h.			0	0	
	IO 24 18 h.					
	72			0	0	1,82
30 déc.	—		1,200			
31 déc.	IO 7 h. 24			traces	0	
	IO 12 h. 20		1			
	IO 18 h. 24					
	68			traces	0	
1 ^{er} jan.	—		1	0	0	
2 jan.	—		1,500	3,37	0	2,26
3 jan.	IH. 8 h. 40	47,000	800			
	IO 12 h. 5					
	IO 18 h. 5					
	50					

TABLEAU IX (Suite)

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
4 jan.	—	47,100	500	0	0	2,08
5 jan.	—		750	0	0	1,85
6 jan.	—	48	1,250	0	0	1,62
7 jan.	—	48	750	0	0	1,26
8 jan.	IH 8 h. 46 IO 12 h. 4		1,000	0	0	
		50				
9 jan.	—	48,100	1,000	0	0	2,10
10 jan.	IH 8 h. 48	48,100	300	0	0	1,10
11 jan.	IH 8 h. 49	48	500	0	0	1,88
12 jan.	—	47,900	750	0	0	1,50
13 jan.	—		750	0	0	1,69
14 jan.	IH 50	48,100	250	0	0	1,20
15 jan.	IH 52		1,250	0	0	
16 jan.	—	48,400	1,250	0	0	1,77
17 jan.	—	48,400	500	0	0	1,72

La malade sort le 18 janvier du service.

OBSERVATION V

M. Val. Marcel, âgé de 34 ans, entré à Josias, N° 14 (service du Professeur LABBÉ), le 12 décembre 1938.

Chez ce malade, le diabète a été découvert en 1933, à l'occasion d'un ictère catarrhal bénin. La glycosurie atteignait alors 73 grammes; il n'a suivi alors aucun traitement, mais a reçu de l'insuline en 1937, à Metz, lors de l'évolution d'un phlegmon de l'avant-bras.

Il n'y a pas de diabétique dans sa famille.

L'examen révèle chez ce malade des phénomènes d'allure névritique avec areflexie tendineuse et douleur à la pression des masses musculaires. Il n'y a ni parésie, ni troubles sensitifs.

Le malade pèse à son entrée 58 kg. 500. La glycémie à jeun atteint 2 gr. 80 et la glycosurie oscille, pour 24 heures, entre 15 et 30 grammes.

On institue un régime :

Viande	100 gr.
Œufs	2
Fromage	80 gr.
Beurre et huile	80 gr.
Lait	100 cc.
Légumes verts et salade	800 gr.
Pomme de terre	100 gr.
Pain de gluten	60 gr.
Bouillon de légumes	1 litre
Vin	250 cc.
Café	250 cc.

L'insulinothérapie associée comprend d'abord 3 injections de 10 unités d'I. O., puis on arrive à se contenter d'une injection quotidienne et matinale de 32 unités. Le 2 février, on remplace l'I. O. par l'I. H.

TABLEAU X

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
29 jan.	IO 32		2	0	0	
30 jan.	IO 32	63,900	2,500	0	0	1,66
31 jan.	IO 32		2	0	0	
1 ^{er} fév.	IO 32	64,100	2	0	0	
2 fév.	IH 28	63,500	3	49,50	0	2,84
3 fév.	IH 28		3	+	0	3
4 fév.	IH 28		3,500	+	0	3
5 fév.	IH 30		3	58,75	0	
6 fév.	IH 30	65	2	13,73	0	3,30
7 fév.	IH 30		3	34,75	0	2,46
8 fév.	IH 34	64,300	3	16,50	0	2,81
9 fév.	IH 34	64,000	2,500	21,20	0	2,86
10 fév.	IH 34		2,500	33	0	2,72
11 fév.	IH 34		2,500	traces	0	2,55
12 fév.	IH 34		3	17,04	0	
13 fév.	IH 34	65	2,500	32,32	0	2,52
14 fév.	PZ 34		1,500	30	0	
15 fév.	PZ 34	64				

Le 14 février, l'I. H. est remplacée par une dose équivalente d'I. P. Z. Les résultats obtenus sont comparables, la glycosurie se maintient autour de 30 grammes et la glycémie, à jeun, à 2 gr. 50.

Le malade sort du service le 16 février.

Enfin, nous venons de suivre dans le service du Professeur agrégé BOULIN trois diabétiques traités par l'I. P. Z. Celle-ci a été remplacée par une injection quotidienne unique d'une même dose d'insuline histone. Il est alors facile de comparer l'action retard de l'I. H. à celle de l'I. P. Z.

OBSERVATION VI

Mme Thé Marie, Grisolle, n° 13.

— Diabétique de 62 ans, entrée dans le service le 25 janvier 1941.

— Poids à l'entrée : 69 kg. 600.

— Est admise dans le service pour un accident cutané à type érythémateux siégeant au 4^e orteil droit.

— Pas d'hérédité endocrinienne.

— Un enfant est asthmatique.

— Se sait diabétique depuis 15 ans, elle est traitée depuis 10 ans et reçoit de l'insuline depuis 5 ans.

— Il s'agit d'une malade qui recevait avant son entrée 20 unités d'I. O. par jour en 2 injections.

— Cette malade d'aspect normal, non obèse, présente un diabète modéré et l'examen somatique est chez elle négatif. Cœur, poumons, système nerveux, système vasculaire périphériques sont normaux.

— En raison de l'aspect du 4^e orteil droit tuméfié, chaud douloureux, la malade est mise à l'I. P. Z.

Le régime prescrit est le suivant :

Régime pour 24 heures :

Viande	150 gr.
Légumes verts	300 gr.
Pomme de terre	200 gr.
Pain de gluten	250 gr.
Vin	1/4 litre
Café	1/4 litre
Fromage	100 gr.
Fruit frais	200 gr.
Salade	300 gr.

A l'entrée de la malade, la glycémie est à 2 gr. 37,

— l'urée sanguine à 0,57,

— le cholestérol sanguin à 3 grammes.

Le diabète paraît équilibré avec une injection quotidienne de 26 unités d'I. P. Z.

Dans le tableau suivant, nous comparerons l'effet d'une même dose quotidienne d'I. P. Z. et d'I. H. sur la glycosurie et la glycémie à jeun chez cette malade. Elle a reçu :

1° du 19 au 21 février inclus, 26 unités d'I. P. Z.

2° du 22 février au 5 mars inclus, 26 unités d'I. H.

3° du 6 au 13 mars, 26 unités d'I. P. Z.

TABLEAU XI

Dates	Insuline	Quantité d'urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Réaction de Legall	Glycémie à jeun
19 fév..	PZ 26		6,15	0	0	1,98
20 fév..	PZ 26	1	7,85	0	0	1,75
21 fév..	PZ 26	1,400	8,94	0	0	1,75
22 fév..	IH 26	1,900		0	0	1,81
23 fév..	IH 26	1	4,77	0	0	
24 fév..	IH 26					1,27
25 fév..	IH 26	1,250	0	0	0	1,46
26 fév..	IH 26	1,300	0	0	0	1,17
27 fév..	IH 26	1	0	0	0	1,59
28 fév..	IH 26	1	0	0	0	1,36
1 ^{er} mars	IH 26	0,900	0	0	0	1,31
2 mars	IH 26	1,100	0	0	0	
3 mars	IH 26	1,250	0	0	0	1,42
4 mars	IH 26	1,750	0	0	0	1,43
5 mars	IH 26	1,250	0	0	0	1,28
6 mars	IPZ 26					1,60
7 mars	IPZ 26	1,750	0	0	0	1,12
8 mars	IPZ 26	0,900	7,73	0	0	1,01
9 mars	IPZ 26	1,500	traces	0	0	1,22
10 mars	IPZ 26	1,250	traces	0	0	1,22
11 mars	IPZ 26	1,250	0	0	0	1,18
12 mars	IPZ 26	1	0	0	0	0,95
13 mars	IPZ 26	1,300	traces	0	0	0,91

OBSERVATION VII

Mme Liv. Marie, Grisolle, n° 17, entrée le 3 février 1941.

Le diabète a été découvert chez cette malade, il y a 8 ans,

à l'occasion d'un examen général. Il n'y a pas d'hérédité endocrinienne chez elle.

Le diabète dès le début comportait une glycosurie notable; autour de 100 grammes par jour et l'on institua un traitement associant le régime et l'insuline. La malade fut hospitalisée à plusieurs reprises et dut être opérée pour cataracte bilatérale. En dernier, elle recevait deux fois 15 unités d'I. O. par jour.

Actuellement, elle présente sur la face dorsale du pied droit, immédiatement en arrière du 2^e orteil, et sur la face dorsale du gros orteil, au niveau de sa première phalange, deux lésions, d'allure ectymateuse. Les oscillations artérielles mesurées au Pachon sont satisfaisantes jusqu'au cou-de-pied, où l'index oscillométrique est de 1/4 à droite, 1 à gauche.

L'état général est satisfaisant. Le cœur est normal. La T. A. est à 12/9. Les poumons sont normaux. Le système nerveux est normal.

Chez cette malade, le même régime que dans l'observation précédente est prescrit. On institue, d'autre part, l'insulinothérapie et le résultat est satisfaisant avec une injection quotidienne de 22 unités I. P. Z. Comme chez la malade précédente, du 19 au 21 février, on continue l'I. P. Z., du 22 février au 5 mars, on injecte la même dose d'I. H. quotidiennement et l'on reprend à partir du 6 mars l'I. P. Z. à la dose de 22 unités.

TABLEAU XII

Dates	Insuline	Quantité d'urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Réaction de Legall	Glycémie à jeun
19 fév..	IPZ 22	1,100	0	0	0	1,61
20 fév..	IPZ 22	0,750	0	0	0	1,91
21 fév..	IPZ 22	1,100	traces	0	0	1,67
22 fév..	IPZ 22	1,100	0	0	0	1,72
23 fév..	IH 22	1,750	0	0	0	
24 fév..	IH 22	1,500	0	0	0	1,55
25 fév..	IH 22	1,250	0	0	0	1,69
26 fév..	IH 22	1,500	0	0	0	1,42
27 fév..	IH 22	1,750	0	0	0	1,81
28 fév..	IH 22	0,800	0	0	0	1,46
1 ^{er} mars	IH 22	0,750	0	0	0	1,44
2 mars	IH 22	1,500	0	0	0	

TABLEAU XII (Suite)

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
3 mars	IH 22	1	0	0	0	1,57
4 mars	IH 22	1,800	0	0	0	1,59
5 mars	IH 22	1	0	0	0	1,57
6 mars	IPZ 22	1,500	0	0	0	1,45
7 mars	IPZ 22	1,300	0	0	0	1,12
8 mars	IPZ 22	1,250	0	0	0	1,68
9 mars	IPZ 22	1,600	0	0	0	
10 mars	IPZ 22	1,300	10,98	0	0	1,03
11 mars	IPZ 22	1,900	0	0	0	1
12 mars	IPZ 22	1,500	0	0	0	1,05
13 mars	IPZ 22	1,750	traces	0	0	0,95

OBSERVATION VIII

Mme Sch. Marie, Grisolle, n° 20, entre le 14 février.

Elle est suivie à la consultation pour diabète depuis novembre 1940. Il n'y a pas de diabétique dans sa famille. Depuis un an, elle reçoit 10 unités d'insuline ordinaire par jour. Sa glycosurie s'élevait avant le traitement à 70 grammes par jour. Il s'agit d'une malade ayant des accidents typiques de migraine, hypertendue (T. A. à 20/15), chez laquelle l'examen est par ailleurs normal.

Cette malade dont le diabète semble plus difficile à équilibrer est mise au même régime que les précédentes, et à une dose quotidienne de 16 unités d'I. P. Z. Cette dose est continuée du 19 au 21 février inclus; du 21 février au 6 mars, on injecte 16 unités d'I. H.; on reprend 16 unités d'I. P. Z. du 7 au 13 mars inclus.

TABLEAU XIII

Dates	Insuline	Quantité d'urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Réaction de Legall	Glycémie à jeun
19 fév..	IPZ 16	1,500	0	0	0	2,03
20 fév..	IPZ 16	1,100	8,27	0	0	2,26
21 fév..	IPZ 16					2,24
22 fév..	IH 16	1	7,63	0	0	1,99
23 fév..	IH 16	1	0	0	0	
24 fév..	IH 16	1	0	0	0	2,10

TABLEAU XIII (Suite)

Dates	Insuline	Poids	Taux des urines	Glycosurie	Réaction de Gebrardt	Glycémie à jeun
25 fév..	IH 16	1	0	0	0	2,05
26 fév..	IH 16	1,250	0	0	0	2,35
27 fév..	IH 16	1,600	15,69	0	0	2,44
28 fév..	IH 16	1,500	24,35	0	0	2,68
1 ^{er} mars	IH 16	2	28,30	0	0	2,48
2 mars	IH 16	1,500	0	0	0	
3 mars	IH 16	1,300	20,41	0	0	2,42
4 mars	IH 16	1,750	41,82	0	0	2,78
5 mars	IH 16	1,500	34,36	0	0	2,79
6 mars	IH 16	1,500	51,55	0	0	2,57
7 mars	IPZ 16					2,53
8 mars	IPZ 16	1,250	49,10	0	0	2,71
9 mars	IPZ 16	1,100	27,48	0	0	
10 mars	IPZ 16	1,500	35,85	0	0	2,22
11 mars	IPZ 16	1,200	26,40	0	0	2,30
12 mars	IPZ 16	0,800	15,31	0	0	2,22
13 mars	IPZ 16	1	18,96	0	0	2,64

Chez ces trois malades, l'étude de la glycosurie et de la glycémie quotidiennes montre donc une action comparable de l'insuline protamine zinc et de l'insuline histone. Dans les observations 6 et 7, le diabète était bien équilibré avec le régime et l'injection d'I. P. Z. Dans l'ensemble, les résultats sont identiques avec l'insuline histone. Les malades non prévenues du changement d'insuline n'ont signalé d'ailleurs aucun malaise. Dans l'observation n° 9, les résultats sont moins bons et une glycosurie notable persiste. Mais il en était de même chez elle qu'on injectât de l'I. H. ou de l'I. P. Z.

Pour comparer le mode d'action de l'I. H. et de l'I. P. Z., et pour apprécier la qualité de l'action retard de l'I. H., on a comparé l'évolution de la courbe glycémique après une même dose d'insuline histone et d'insuline protamine zinc chez ces trois malades. On

notait la glycémie avant l'injection, un matin à 9 h., puis la glycémie était mesurée à 11, 13, 15 et 17 heures. Enfin, la glycémie du lendemain matin à jeun était également recherchée. Les résultats chez les trois malades ont été consignés sur des courbes ramenées à une même glycémie de départ.

L'étude de ces 3 courbes (fig. 7, 8 et 9) confirme

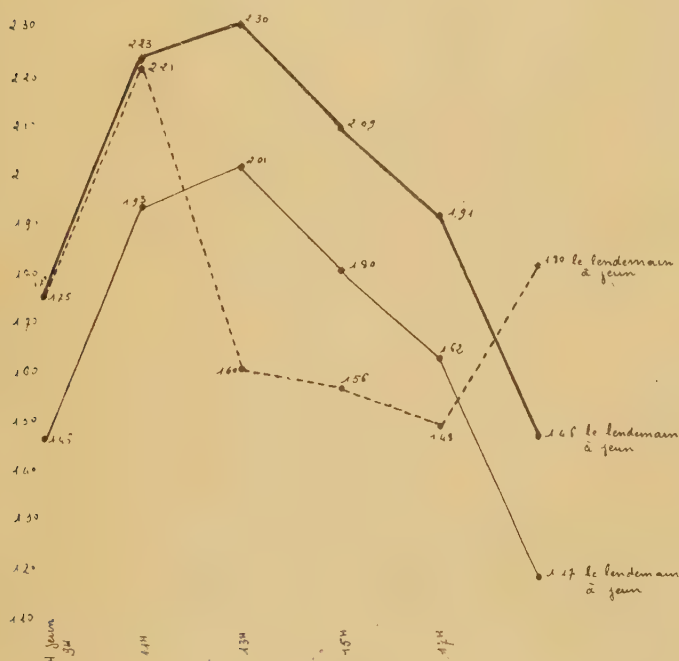


FIG. 7

- Courbe à l'histone après la correction.
- - - Courbe réelle à l'histone.
- Courbe à la Protamine Zinc.

Mme Thén. Marie
Grisolle n° 13

d'abord le fait que l'action hypoglycémiant de l'insuline histone est comparable à celle de l'I. P. Z. Après 24 heures, les glycémies dans l'un et l'autre cas sont à des niveaux voisins et la glycémie 24 heures



FIG. 8

————— Courbe à l'histone après la correction.
 ———— Courbe réelle à l'histone.
 Courbe à la Protamine Zinc.

Mme Lev. Marie
Grisolle n° 17 bis

après l'injection d'I. H. peut être plus basse ou plus élevée qu'après l'I. P. Z.

Par contre, l'action hypoglycémiant dans le cours de la journée est moins importante avec l'I. H.

qu'avec l'I. P. Z. Ce fait est net à la lecture des courbes 7 et 9 correspondant aux observations 6 et 8. C'est ainsi que la glycémie moyenne, étudiée sur la courbe 7, après I. P. Z, s'élève à 1,70; elle atteint 1,95 après administration d'I. H.

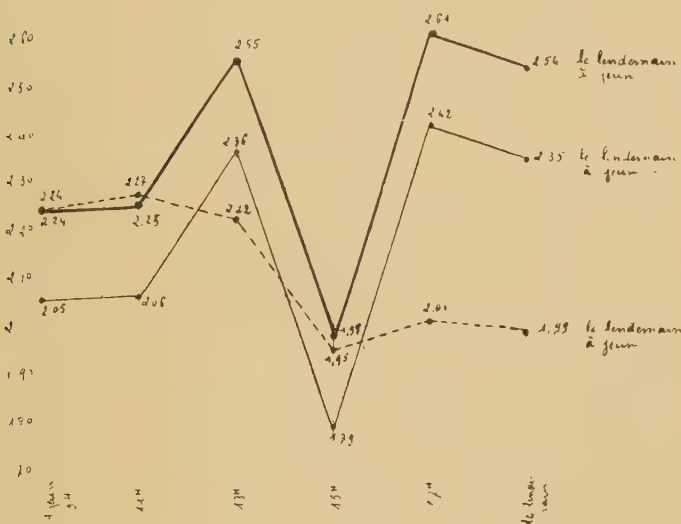


FIG. 9

— Courbe à l'histone après la correction.
 — Courbe réelle à l'histone.
 Courbe à la Protamine Zinc.

Mme Sch. Marie
 Grisolle n° 20

L'étude des courbes 7, 8 et 9, ainsi que celle de la courbe 6 permet de juger de l'action de l'insuline histone. On constate que l'injection d'I. H. est suivie d'une réaction hyperglycémique dont l'intensité

maxima semble pouvoir être située à la 4^e heure après l'injection. Cette réaction hyperglycémique est notable, et la dénivellation des glycémies s'élève à

60 centigrammes	sur la courbe	7
48	—	8
31	—	9

Soit, en moyenne, 48 centigrammes.

L'action hypoglycémiante de l'I. H. commence alors.

Elle est maxima 4 heures après l'injection sur la courbe 6.

Elle est progressive et persistante sur la courbe 7.

Elle est maxima 6 heures après l'injection sur la courbe 8.

Elle est également à son maximum 6 heures après l'injection sur la courbe 9.

L'intensité de cette action hypoglycémiante est variable.

Mesurée par rapport à la glycémie à jeun, l'intensité de la réponse hypoglycémique après I. H. est de

1 gr. 34	sur la courbe	6
0 gr. 29	—	7
0 gr. 37	—	8
0 gr. 26	—	9

En moyenne, 0 gr. 56.

L'action hypoglycémiante se prolonge et la glycémie à jeun, mesurée 24 heures après l'injection, est toujours plus basse que la veille. La différence est de

1 gr. 07	sur la courbe	6
0 gr. 29	—	7
0 gr. 29	—	8
0 gr. 06	—	9

En moyenne, 0 gr. 42.

De l'ensemble de ces recherches expérimentales et cliniques, on peut conclure que l'I. H. a une action hypoglycémiante et une action retard nettes. Pourtant, et bien qu'elle mérite de prendre place parmi les Insulines-retard, son action est moins durable que celle de l'I. P. Z.

IV

L'INSULINE HISTONE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

L'insuline histone se présente sous la forme d'un produit trouble, habituellement *titré à 40 unités cliniques par centimètre cube*. Il est recommandé de conserver le produit au frais et de l'agiter vivement avant de l'injecter afin de répartir uniformément dans l'ampoule l'insuline en suspension.

Avant de rappeler schématiquement les indications et les contre-indications de l'insuline histone, dans le traitement du diabète, les méthodes de prescription de cette nouvelle médication ainsi que les résultats qu'on en peut attendre dans les différents cas de diabète, nous résumerons, à la lumière des faits expérimentaux et cliniques, qui viennent d'être étudiés, les avantages et les inconvénients de ce produit.

Au nombre des *avantages* de l'insuline histone, il faut compter avant tout sa lente pénétration dans l'organisme. L'I. H. prolongeant son action pendant une vingtaine d'heures doit être rangée parmi les Insulines-retard. Son action lente et prolongée per-

met de réduire le nombre des injections et, agissant sur la vague d'hyperglycémie nocturne, évite les fortes oscillations du sucre sanguin, et, par conséquent, dans une certaine mesure, les accidents d'hyperinsulinisme, souvent désagréables, parfois graves.

Il faut toutefois reconnaître que l'I. H. présente des *inconvenients*. Tout d'abord, elle ne permet pas une action efficacement rapide. C'est ainsi qu'elle ne peut pas contrôler la vague hyperglycémique post-prandiale. De même dans les cas urgents et graves, elle ne peut remplacer l'insuline ordinaire. Enfin, et surtout à l'étranger, on a insisté sur l'inégalité d'action d'un jour à l'autre et chez un même malade de ces Insulines-retard. On a même parlé d'accoutumance.

C'est de ces considérations que découlent logiquement :

- a) *les contre-indications;*
- b) *les indications de cette médication.*

Elle n'est point justifiée lorsqu'on se propose d'agir vite et massivement, en particulier au cours du coma diabétique. De même, plus délicate à manier que l'insuline ordinaire, elle exige que le malade se soumette à une diététique stricte et soit placée sous surveillance médicale prolongée.

En dehors de ces cas, on peut être autorisé à la mettre en application dans tous les cas où le diabète réclame l'insulinothérapie, chez des sujets dont l'état général est satisfaisant. Elle semble particulièrement indiquée chez les sujets recevant plusieurs injections d'insuline par jour.

Dans de tels cas, la prescription de l'I. H. sera asso-

ciée au régime dont nous rappellerons d'abord brièvement les caractères particuliers que réclame l'injection quotidienne de l'insuline-retard.

Sans doute le régime alimentaire sera-t-il celui qu'il est habituel de voir prescrit à tout diabétique, mais on ne saurait trop insister sur l'importance de voir les prescriptions diététiques rigoureusement respectées au moment de l'instauration de la cure insulinique.

D'autre part, il y a lieu d'insister sur quelques caractères particuliers du régime chez le diabétique soumis au traitement par les insulines-retard. Ces remarques visent la répartition des glucides de la ration alimentaire pendant la journée. Avec l'insuline ordinaire, les glucides doivent être absorbés au cours du ou des repas qui suivent l'injection d'insuline; avec l'insuline histone, au contraire, les glucides seront absorbés par doses fractionnées au cours des 24 heures. Des glucides seront pris le soir, aux repas, éloignés de l'injection matinale, et l'on prescrira deux petits repas supplémentaires vers 17 heures et au moment du coucher. Voici, par exemple, un type de ration glucidique quotidienne qui conviendra à un cas de diabète moyen traité par l'insuline histone :

Petit déjeuner	200 gr. de lait
Déjeuner	100 gr. de pomme de terre
17 heures	40 gr. de pain
Dîner	100 gr. de pomme de terre
22 heures	40 gr. de pain

Après avoir rappelé quelques caractères particuliers aux prescriptions diététiques chez les malades traités par l'I. H., nous envisagerons l'application de

l'insuline histone, en soulignant le fait que l'instauration de ce traitement sera essentiellement différente suivant qu'il s'agit :

- d'un malade déjà soumis à la cure insulinique
- d'un malade n'ayant pas reçu d'insuline.

Le malade est déjà soumis au traitement insulinique :

Avant d'instituer l'injection d'insuline histone, il importe de déterminer la quantité exacte d'insuline que le malade doit recevoir chaque jour et son mode de répartition le plus favorable dans les 24 heures. Les résultats seront contrôlés par le dosage de la glycosurie quotidienne et de la glycémie à jeun. Dans les cas les plus heureux, la glycosurie disparaît et la glycémie retombe aux limites de la normale. Ailleurs, on doit se contenter d'une glycosurie minime et d'une glycémie un peu élevée, pour éviter les accidents d'hyperinsulinisme.

Dans ces conditions, on admet que la dose d'I. H. à employer est équivalente aux deux tiers de la dose totale d'I. O., que recevait le malade. Nous remarquerons cependant qu'il ne s'agit là que d'indications générales, que cette proportion varie d'un malade à l'autre, que parfois on peut se contenter d'une dose d'I. H. beaucoup plus faible. Dans d'autres cas, toutefois, on a dû prescrire des quantités d'insuline histone plus fortes que d'I. O. (BIASOTTI).

Habituellement, on pourra se contenter d'une *injection unique et matinale* d'I. H.

La dose à injecter sera donc fixée aux environs des deux tiers de la dose totale d'I. O., habituellement

prescrite. La plupart des auteurs conseillent de commencer par des doses un peu plus faibles et de rechercher l'équilibre par tâtonnements, en étudiant la persistance de la glycosurie et en augmentant les doses prescrites par fractions de deux unités, après étude, pendant quelques jours, de la glycosurie quotidienne et de la glycémie. On conseille, pour les insulines-retard, de ne pas dépasser des doses quotidiennes de 60 unités, ce qui amène à ne mettre en œuvre cette thérapeutique que chez les diabétiques recevant au maximum 90 unités d'I. O. par jour. Néanmoins, les auteurs argentins ont pu injecter des doses quotidiennes de 80-90 unités. Quoi qu'il en soit, cette injection unique et matinale d'I. H. permettra souvent de faire disparaître la glycosurie et de ramener la glycémie à un taux acceptable.

Ailleurs, les résultats sont moins satisfaisants : il persiste une légère glycosurie. Des malaises surviennent, témoignant de vagues hypoglycémiques. Divers expédients peuvent être envisagés. Il faudra poursuivre l'examen du malade, étudiant la glycosurie dans les 24 heures sur des échantillons fractionnés des urines, mesurant la glycémie à jeun, après les repas, avant le coucher, appréciant le triangle d'hyperglycémie provoquée.

Tous ces examens montrent que les malades utilisent différemment l'insuline histone, et c'est à la lumière de leurs résultats que différentes solutions peuvent être proposées :

— 1° *Modifier la répartition quotidienne de la ration alimentaire* : on reportera la quantité maxima d'hydrates de carbone sur le moment de la journée

où l'étude des échantillons urinaires aura montré l'absence de glycosurie; diminuant ces hydrates de carbone, là où l'examen aura fait la preuve de glycosurie. Les insulines-retard, en effet, agissent parfois trop tardivement pour enrayer efficacement les vagues hyperglycémiques succédant aux deux premiers repas.

— 2° *Déplacer l'heure de l'injection d'I. H.* : c'est ainsi qu'on a conseillé, dans certains cas, d'injecter les insulines-retard avant le repas du soir, voire au moment du coucher. Cette méthode donnerait de bons résultats chez l'enfant, d'autant que, par suite de son action retard, l'injection d'I. H. ne nécessite pas forcément l'absorption immédiate de glucides.

— 3° *Diviser la dose d'I. H. en deux injections* et notre maître, le Professeur agrégé BOULIN, signale qu'il a pu prescrire l'I. H. en deux injections, les trois quarts de la dose quotidienne étant injectés le matin, le dernier quart dans la soirée.

Quoi qu'il en soit, et c'est un fait sur lequel nous ne saurions trop insister, on ne doit pas parler d'échec de la thérapeutique avant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Il faut multiplier les essais, procéder par tâtonnements, d'autant qu'on connaît la fréquente vague de glycosurie et d'hyperglycémie qui survient au début de l'institution du traitement par les insulines-retard. Ce n'est qu'après des essais répétés qu'on se *résoudra à associer à l'I. H. l'I. O.* Les procédés d'association de ces deux insulines sont multiples :

1° On peut injecter l'I. H. le matin, et pratiquer

l'injection d'I. O. avant le repas du soir, plus rarement celui du midi; cette injection d'I. O. étant destinée à lutter contre la vague d'hyperglycémie post-prandiale que ne peut contrôler l'insuline-retard.

2° On peut injecter les deux insulines le matin à jeun, en réalisant un mélange extemporané dans la seringue.

3° On peut injecter l'I. H. avant le coucher, réservant l'injection d'I. O. aux minutes qui précèdent le dîner.

Pour fixer la dose réciproque de l'une et l'autre insulines, on procédera, là encore, en s'appuyant sur de multiples examens, par tâtonnements. Un double principe doit être respecté :

a) demander le maximum à l'insuline histone, le minimum à l'insuline ordinaire;

b) ne faire que deux injections par jour.

L'association I. H. I. O. doit être parfois longtemps poursuivie. Mais bien souvent elle n'est qu'une étape permettant la transition entre le traitement par l'I. O. et celui par l'I. H. C'est le procédé de prudence qui permet d'éviter d'injecter d'emblée, sans connaître les réactions du malade, de grosses doses d'I. H. Le Professeur RATHERY le recommande lorsqu'on à injecter une dose d'insuline-retard dépassant 40 unités.

Tout autre est l'institution du traitement par l'I. H., *lorsque le malade n'a jamais été soumis à l'insulinothérapie.*

Les auteurs américains, en particulier JOSLIN, estiment préférable de mettre d'emblée en œuvre la thérapeutique par les insulines-retard. Ils pensent, en

effet, que l'I. O. favoriserait chez ces malades, lors de l'administration d'insuline-retard, l'apparition d'accidents d'hyperinsulinisme. Ces auteurs commencent donc d'emblée par l'injection de l'insuline-retard et par de petites doses qu'ils augmentent très progressivement, à raison d'une unité par jour, jusqu'à résultat satisfaisant.

Certains auteurs français, en particulier le Professeur RATHERY, conseillent d'abord d'équilibrer le diabète par l'I. O., puis de procéder, comme il a été dit plus haut, pour mettre en œuvre l'I. H.

Nous étudierons maintenant *les accidents* de la médication. Disons tout de suite qu'ils sont rares, et les auteurs argentins ont précisément insisté dans leur comparaison entre l'I. H. et I. P. Z., sur la rareté des accidents avec l'I. H. Celle-ci n'est pas allergisante (SCOTT) et surtout l'absence de zinc, si l'on excepte les traces de ce métal que contient l'I. O., explique l'absence des accidents, dits d'intolérance, que l'on peut observer au cours du traitement par l'I. P. Z. Les seuls accidents que l'on pourrait donc observer sont des malaises d'ordre hyperinsulinique. Les auteurs étrangers insistent sur leur rareté. Le fait est que l'action progressive du produit et l'abaissement graduel de la glycémie qui en résulte expliquent cette rareté.

Néanmoins, des accidents peuvent survenir, et en cas d'injection matinale, on les observe surtout dans la deuxième partie de la nuit, ou même au moment du réveil. Ils auraient un type un peu différent des accidents observés après l'insulinothérapie habituelle. C'est ainsi que l'on insiste sur leur début progressif,

l'absence d'accidents prodromiques tels que tremblements, sueurs, tachycardie.

Les auteurs argentins signalent la fréquence des vertiges et surtout d'une céphalée tenace et rebelle, comme au cours du traitement par l'I. P. Z. Le zinc n'en est donc pas responsable puisque l'I. H. n'en contient pas. Mais c'est surtout sur le caractère tenace de ces accidents qu'insistent les auteurs étrangers, l'ingestion de glucides ne les faisant disparaître que lentement, étant parfois sans action réelle sur eux. Le Professeur agrégé BOULIN n'a pas remarqué de tels accidents chez les malades qu'il a suivis en 1939 et les malades que nous venons de suivre dans son service n'ont pas été incommodés par l'insuline histone.

On ne saurait mieux, pour terminer cet exposé de l'application de l'I. H. à la thérapeutique du diabète, que d'indiquer schématiquement les *résultats qu'on est en droit d'attendre de cette médication*.

Ils sont :

1° Parfois très bons. C'est le cas lorsque avec une injection unique et quotidienne, il est possible d'équilibrer un diabète. Avec une dose unique et moindre d'I. H., on remplace deux, trois ou quatre injections d'I. O. La glycosurie disparaît, la glycémie retombe à un taux presque normal. C'est dans les bons résultats que l'on peut encore classer les cas où une injection d'insuline ordinaire, associée à celle d'I. H., permet d'équilibrer le diabète.

2° Parfois, les résultats sont moins bons, car la glycosurie persiste, assez abondante. Les injections sup-

plémentaires d'I. O. ne la réduisent pas de façon satisfaisante. On est, d'autre part, bridé dans l'ascension des doses d'I. H., par l'apparition d'accidents hypoglycémiques.

3° Enfin, la thérapeutique peut être mise en échec. Nous avons déjà dit que cet échec ne sera admis qu'après une tentative prolongée et loyale du traitement. Mais il a pu être nécessaire de revenir à l'insuline ordinaire, devant la persistance d'une glycosurie abondante que ne jugulaient pas des doses croissantes d'I. H.

En somme

L'I. H. trouve les meilleures indications de son emploi dans les cas de diabète moyennement graves. Chez certains sujets instables, chez l'enfant, elle donne de bons résultats. Par contre, dans le diabète grave avec dénutrition azotée, son action moins rapide, sa maniabilité moins grande, ne lui permettent pas souvent de prendre la place de l'I. O.

C'est dire aussi bien que son emploi n'est pas justifié lorsqu'on veut agir vite et massivement, par exemple en cas de complication : gangrène ou coma diabétique.

CONCLUSIONS

Parmi les insulines-retard, mérite d'être retenue en clinique l'insuline histone, dont la facilité de préparation est un des avantages dans les circonstances actuelles. En outre, ne renfermant pas de zinc, l'I. H. peut être précieuse chez certains sujets intolérants à l'égard de ce métal.

L'insuline histone est préparée à partir du thymus.

Les études expérimentales et cliniques montrent que l'insuline histone est un produit intéressant. Elle est un progrès par rapport à l'I. O., car avec une seule injection quotidienne et des doses souvent moindres, elle permet le contrôle de la glycémie et de la glycosurie. Par contre, son action est moins puissante que celle de l'I. P. Z., car si l'influence hypoglycémiant de ces deux produits est comparable, l'action retard de l'I. H. est moins nette que celle de l'I. P. Z.

L'insuline histone ne doit pas être employée dans les cas urgents réclamant l'insulinothérapie massive (le coma en particulier).

Elle trouve des meilleures indications dans les cas de diabète moyennement graves.

Elle sera associée à une diététique rigoureuse et les doses et les répartitions des glucides devront être soigneusement étudiées.

Si le malade est déjà soumis à l'insulinothérapie, on remplacera l'insuline ordinaire par une dose d'I. H. équivalant approximativement aux trois quarts de la dose d'I. O. En cas d'insuccès, on pourra modifier la répartition quotidienne de la ration alimentaire, déplacer l'heure de l'injection d'I. H., associer à l'I. H. l'I. O. Lorsque le malade n'a jamais été soumis à l'insulinothérapie, on peut débiter d'emblée par l'I. H. D'autres auteurs recommandent de prescrire d'abord l'I. O.

Les accidents au cours du traitement du diabète par l'I. H. sont exceptionnels, leur ténacité sur laquelle on a insisté n'a pas été notée par les auteurs français.

Les résultats de cette thérapeutique sont très variables. Mais ils sont parfois très bons. C'est le cas lorsqu'un diabétique est équilibré avec une seule injection quotidienne d'I. H.

Vu :	Vu :
<i>Le Président,</i>	<i>Le Doyen,</i>
M. LOEPER.	M. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
M. CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- BISCHOFF. — Mélanges d'histones et d'hormones. (*The american journal of physiology*, 1936, pp. 182-187.)
- BIASOTTI, DELOFEU et MENDIVE. — L'insuline histone. (*Prensa medica argentina*, 1937, pp. 1122-1128.)
- BIASOTTI et PATALANO. — (*Revue de l'Association médicale argentine*, 1938, p. 435.)
- BOULIN. — Les nouvelles insulines. (*Presse médicale*, 1938, 26 janvier.)
- BOULIN et BONNET. — L'insuline histone. (Comptes rendus à *La Société médicale des Hôpitaux*, 1939, 17 mars.)
- « Congrès de Saint-Louis du Collège américain des médecins », avril 1937.
- GRAY. — Traitement du diabète sucré par les composés d'insuline insoluble. (*Endocrinology*, 1936, pp. 461-472.)
- GRAY, BISCHOFF et SAN SUM. — L'insuline histone. (*Annales internationales de Médecine*, août 1937.)
- HAGEDORN, JANSEN et KRARUP. — L'insulinate de protamine. (*Journal américain de médecine*, 1936, pp. 177-180.)
- KOSSEL. — Protéines et histones. Vienne, 1929.
- MAXWELL. — *The american journal of physiology*, 1934, p. 458.
- POLONOWSKI. — *Traité de chimie biologique*.
- RATHERY. — *Presse médicale*, 1937, p. 374.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos.	15
Abréviations.	16
Introduction.	17
Etude Chimique de l'Histone; Préparation de l'Insuline Histone	21
L'Etude de l'action de l'I. H.; Son application clinique chez l'homme	25
L'Insuline Histone dans le traitement du diabète....	56
Conclusions	67
Bibliographie.	69

